

THESIS

MUNICH

1965

**Die Veränderung der Leberfunktion bei
teilkörperbestrahlten Carcinompatienten**

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Jürgen|Faul



AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
„RIEDER-INSTITUT“

Direktor Prof. Dr. H. von Braunbehrens

Die Veränderung der Leberfunktion bei teilkörperbestrahlten Carcinompatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Faul
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

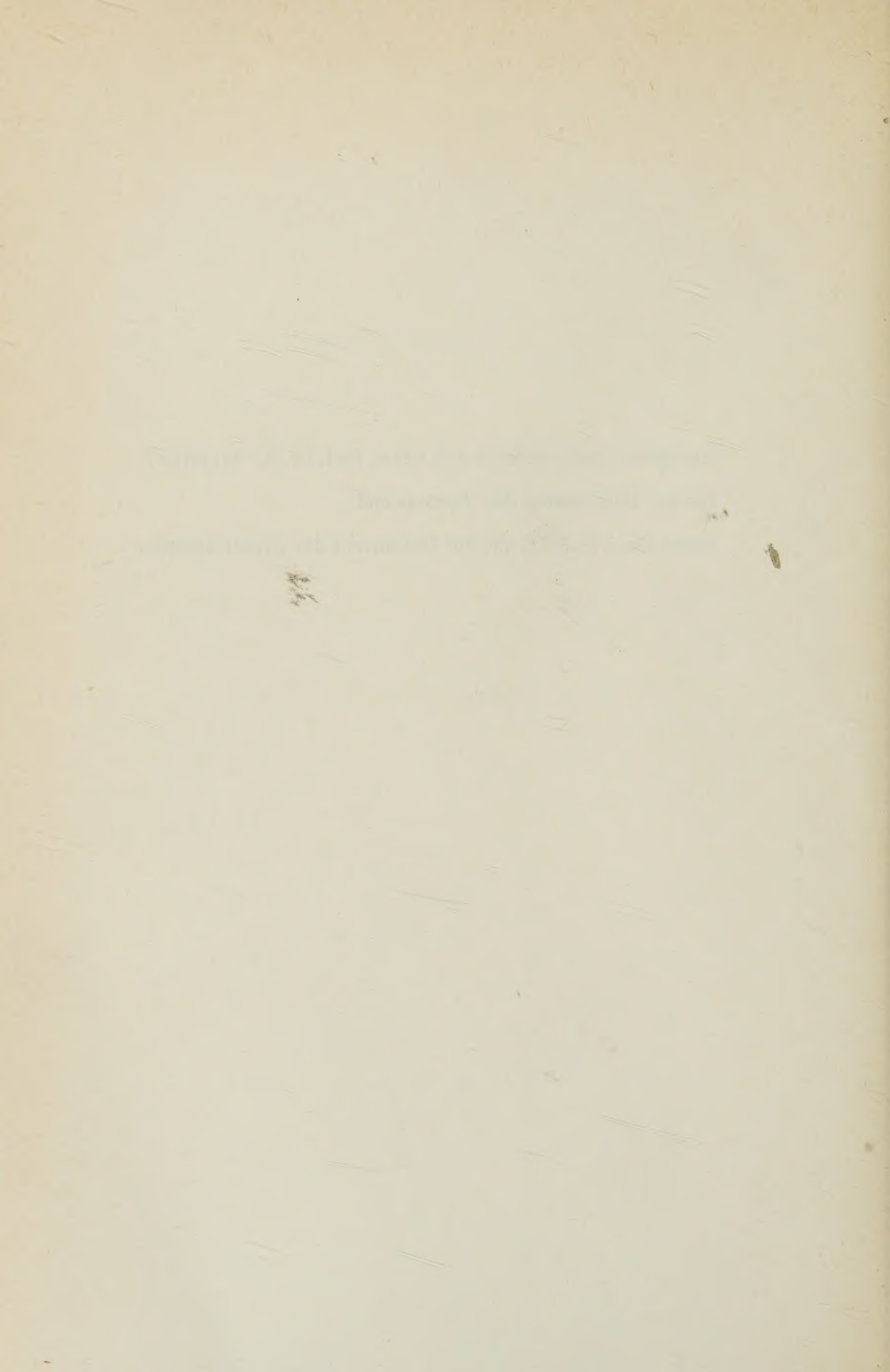
Tag der mündlichen Prüfung: 6.4.1965

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. -W. PABST
für die Überlassung des Themas und
Herrn Dr. J. KLEMM für die Durchsicht der Arbeit danken.



INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Gesamtorganismus

- I. Das subakute Strahlensyndrom
- II. Die Beeinflussung der Leberfunktion durch die Röntgenstrahlen

B. I. Das elektrophoretische Bild bei bestrahlten Carcinompatienten

- II. Die Serumlabilitätsproben bei bestrahlten Carcinompatienten
- III. Die enzymatischen Tests MDH, SGPT und SDH bei bestrahlten Carcinompatienten

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- I. Methodik der Leberfunktionsprüfung
 - a) Bromthalein, Elektrophorese, Bilirubin und Serumlabilitätsproben
 - b) Enzymatische Tests: MDH, SGPT, SDH
- II. Eigene Untersuchungen

D. DIE THERAPIE DES SUBAKUTEN STRAHLENSYNDROMS

E. VERSUCH DES LEBERSCHUTZES MIT ESSENTIELLEN PHOSPHORLIPOIDEN

- I. Biochemische und pharmakologische Wirkungsweise von essentiellen Fettsäuren
- II. Essentiale 303 in der Leberschutztherapie
- III. Essentiale 303 beim Strahlensyndrom

F. DIE LEBERFUNKTION BEI TEILKÖRPERBESTRAHLTEN PATIENTEN UNTER ESSENTIALE 303

G. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

H. ZUSAMMENFASSUNG

I. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

EINWIRKUNG DER RÖNTGENSTRAHLEN AUF DEN GESAMTORGANISMUS

I. DAS SUBAKUTE STRAHLENSYNDROM

Es wird in den folgenden Ausführungen auf die historischen Theorien der Nebenerscheinungen einer Bestrahlungstherapie eingegangen. Die letzteren sind schon seit 50 Jahren bekannt und wurden 1912 von GAUSS (21) und KRINSKI (47) beschrieben und als "Röntgenkater" bezeichnet. Er äussert sich in Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, Brechreiz, sowie in allgemeiner Abgeschlagenheit. Dabei betonte KRINSKI (47), dass durch die Röntgenstrahlen im Körperinnern verschiedene Stoffe sensibilisiert werden, die bei Resorption in den Kreislauf Störungen des Gesamtbefindens hervorrufen können. Er wies dabei dem Cholin eine führende Rolle zu.

Für RIEDER (60) waren für das subakute Strahlensyndrom

Eine Gasvergiftung im Röntgenzimmer,
eine Alteration der gesamten Körperzellen infolge elektrischer Aufladungen,
eine direkte Vergiftung des Organismus durch zu grosse Gesamtstrahlendosis und die
Bestrahlung des Splanchnikusgebietes

von Bedeutung.

HIRSCH (36) lehnt eine Gasvergiftung im Röntgenzimmer, hervorgerufen durch Ozon oder salpetrige Säure als Ursache für den Strahlenkater ab. Ebenso sprach sich HIRSCH gegen die von STRAUSS (70) vertretene Anschauung aus, dass die Vermehrung des Cholesterins im Serum und die Verarmung der Nervenzellen an demselben, wie er sie nach Bestrahlung nachweisen konnte, für den Strahlenkater verantwortlich zu machen sind.

SIMONS hingegen beschuldigte eine Intoxikation im Verdauungstraktus als auslösendes Moment des Röntgenkaters. Das Nervengewebe wird nach seiner Auffassung durch die in der Strahlentiefentherapie gebräuchlichen Dosen in einen Reizzustand versetzt.

Auch gegen diese Theorie wendete sich HIRSCH (36) und stellt in den Vordergrund seiner Betrachtungen, dass die endokrinen Organe bei Tiefenbestrahlung immer geschädigt werden. LORK (52) wiederum stellte folgende zwei Theorien für die Entstehung des Röntgenkaters zur Diskussion:

1. Eine biologisch-medizinische Theorie,
2. Eine physikalisch-technische Theorie.

Die biologisch-medizinische Theorie bezog sich auf die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das organische Gewebe, während die physikalisch-technische Theorie vom Einfluss der Gase, die an den Hochspannungsleitungen entstehen, ausging.

Die Anhänger der biologischen Theorie machten im steigenden Masse den Zerfall von Eiweissprodukten verantwortlich, sei es, dass die Zerfallsprodukte von Tumorzellen, sei es, dass sie von Blutzellen stammten. Es wird aber auch der Umweg über das parasymphatische Nervensystem im Sinne einer Reizwirkung betont.

So berichtete im Jahre 1931 HÜFFER (39) über den Cholesterinspiegel bei bestrahlten Carzinompatienten, der ihm für die Pathogenese des Röntgenkaters von grosser Bedeutung zu sein schien.

ELLINGER (18) sah in photochemischen Vorgängen an der Zellmembran den Primärprozess aller Strahlenwirkung. WEICHERT hingegen (74) betonte das Entstehen einer relativen Nebenniereninsuffizienz durch Überlastung der Nebennierenrinde mit toxischen Eiweisszerfallsprodukten. Ausserdem wird noch von GLAUNER (26) hervorgehoben, dass nicht alle Patienten auf Bestrahlung einen Röntgenkater bekommen und deshalb noch ein anderer Faktor in Richtung einer konstitutionellen Komponente oder verschiedener Reaktionslagen des vegetativen Systems anzunehmen ist.

Die neuesten Auffassungen vertritt RAJEWSKY (59), der die Pathophysiologie der Strahlenkrankheit noch für ein völlig im Fluss befindliches Gebiet hält. Bei allen beobachteten Strahleneffekten ist nämlich zu berücksichtigen, dass es sich sowohl um die Auswirkung der direkten Schädigung bestimmter Organe oder Organsysteme handeln kann, als auch um Anpassungs- und Abwehrreaktionen unspezifischer Art, die von nervösen und humoralen Zentren aus gesteuert werden. So zeigen die Blutproteine für gewöhnlich unter der Strahlentherapie eine Verschiebung nach der grobdispersen Phase, also eine Zunahme der Gammaglobuline. Der Blutzuckerspiegel, der Mineralgehalt der Körperflüssigkeit und -gewebe, die Änderungen des Säure-Basengleichgewichtes wurden in zahlreichen Untersuchungsreihen ermittelt, ohne dass ein eindeutiges, gesetzmässiges Verhalten nachzuweisen war. Es ist dabei wahrscheinlich, dass ein Teil dieser

Verschiebungen auf Regulationsmechanismen vor allem des Hypophysen-Nebennierensystems zurückzuführen ist. Nach LORENZ (51) legen die bisherigen Versuchsergebnisse nahe, dass als primärer Angriffspunkt der ionisierenden Strahlen in der Zelle der Nukleinsäurestoffwechsel in Frage kommt. Die später folgende Störung im Eiweissstoffwechsel und die mikroskopisch sichtbaren Degenerationserscheinungen an Zellkern und Zytoplasma sind als Folgeerscheinungen zu deuten.

Trotz eingehender strahlenbiologischer Forschung in den letzten Jahren kann über die Pathogenese der Strahlenkrankheit noch nichts Definitives gesagt werden.

II. DIE BEEINFLUSSUNG DER LEBERFUNKTION DURCH DIE RÖNTGENBESTRAHLUNG

Über die Rolle, die die Leber beim subakuten Strahlensyndrom inne hat, bestehen mannigfache Auffassungen. Im Jahre 1904 wies HEINKE (33) darauf hin, dass die Röntgenstrahlen nicht nur an der Haut, sondern auch an den inneren Organen anatomische Veränderungen auszulösen vermögen.

LÜDIN (53) hob die Leber als Organ mit reichlicher Blutversorgung und mit regem Stoffwechsel hervor und bezeichnete sie als besonders strahlenempfindlich. WETZEL (76) beschrieb 1921 als erster bei einer Magencarcinompatientin eine Nekrose des linken Leberlappens, nach zweimaliger Bestrahlung mit einer Colidgeröhre Nr. 670 (Filter 3 mm Al., 160 Kilowatt, Focus-Hautabstand 23 cm, 2 mA Belastung, Belichtungszeit 20 Min. + 50 M.). CASE und WARTHIN (9) berichteten 1924 über drei Fälle autopsisch gesicherter Leberschädigung nach Röntgentiefenbestrahlung.

KOLODNY (47) stellte nach zweistündiger Bestrahlung mit einer 5 mA Röhre (200 000 Volt Spannung, Filter 0,53 mm Cu, Focus-Hautabstand 70 cm) und THIES (72) nach sechsstündiger Bestrahlung mit 20 mg Radiumbromid im Tierexperiment Lebernekrosen fest. Sie fanden eine ausgeprägte Hyperämie, Petechien, Schwellung und verminderten Gylkogenehalt der Leber sowie granuläre Degeneration.

BOLLINGER und INGLIS (7) beobachteten an Hunden bei Bestrahlung mit 1800 r bis 5250 r eine chronische Leberschädigung in Form einer Leberfibrose. MAISIN (56) und JACOBSON (40) konnten die Überlebensrate bei Mäusen nach Abschirmung der Leber deutlich erhöhen.

WARREN (72) und HALL (29) zeigten durch Experimente an Hunden, dass die

Leber weder mikroskopisch noch makroskopische Veränderungen durch Röntgenstrahleneinwirkung aufwies. WARREN und FRIEDMANN (73) glaubten, dass man aus den Ergebnissen der Versuche an Tieren, die in ihren verschiedenen Spezies durchaus unterschiedlich reagierten, nicht auf eine Empfindlichkeit der Menschenleber gegenüber Strahlen schliessen dürfe. Sie betonten auch, dass keine Korrelation zwischen der Röntgendosis und der Leberschädigung bestünde. In neuerer Zeit wiesen LORENZ (51) und RAJEWSKY (59) auf die Strahlenresistenz der Leber hin. 1956 wurde von SCHERER (63) eine sehr interessante Untersuchung an Mäusen durchgeführt. Er bestrahlte den Kopf, die Extremitäten und den ganzen Körper mit 400 r und fand mit Hilfe der Phasenkontrastmikroskopie und Kernphotometrie eine Veränderung des Chromatinnetzes der Kernnukleolen und der optischen Kerndichte der Leberzellen. Über die Natur der Veränderungen an den Leberzellen kann nur nach den neuesten Forschungen referiert werden. Dabei spielt nicht nur das Histamin allein eine Rolle, sondern es sind zugleich mit der Auslösung des hormonalen Stressmechanismus und der vegetativen Gesamtschaltung (HOFF 37) auch toxische Eiweissprodukte mit im Spiel. Vielleicht, wie von einigen Autoren vermutet wurde, sogar endogene Reizstoffe (MAURER 57).

Nach Auffassung von SCHERER (65) ist die Leber als strahlensensibles Organ anzusehen.

Da ein grosser Teil der Störungen, die zum subakuten Strahlensyndrom gehören, wahrscheinlich rein funktioneller Genese sind, interessieren vor allem auch solche Untersuchungen, bei denen Leberstoffwechselveränderungen nach Bestrahlung festgestellt werden (GREGEL 27). LORENZ (51) betont noch, dass in der Zeit zwischen der Absorption der Strahlenenergie und dem Untergang von Zellen vielfältige Wechselwirkungen ablaufen, die teils durch direkten, teils durch indirekten Strahleneinfluss zustande kommen. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von KOCH und BOHLÄNDER (45) zu erwähnen, die bei weissen Mäusen unter der Bestrahlung eine Reduktion des Leberglykogens auf 27 % des Ausgangswertes ermittelten. ELLINGER (19), SETÄLÄ und ERNALLA (67) fanden im Tierversuch einen pathologisch veränderten Fettstoffwechsel. Bei sehr hohen Strahlendosen (1200 r) konnten WILSON und STOWELL (78) mit isolierter Leberbestrahlung bei Mäusen einen Gewichtsverlust, einen Lipidschwund mit gleichzeitiger Abnahme der Zellgrössen, aber eine Zunahme der Kerngrössen und der Nukleolen beobachten. Bei bestrahlten Hungertieren fand sich das Fett vor allem in den Läppchenzentren, besonders wenig dagegen in den portalen Feldern.

CORNATZER, ENGELSTADT und DAVISON (14) haben 1953 durch Blutuntersuchungen (Leberfunktionsteste) an totalbestrahlten Hunden eine Leberschädigung nachweisen können. Diese Beobachtung machten auch schon AUBERTIN und

BEAUJARD (3). BURGHEIM (8) hielt den Cholesterin An- bzw. Abstieg im Blut nach der Röntgenbestrahlung für die Pathogenese des Röntgenkaters von grosser Bedeutung.

CZEPA und HÖGLER (10) untersuchten bei Patienten, bei denen Abdomen und Magen bestrahlt werden musste, die Leber anhand einiger Leberbelastungsteste. Sie fanden Änderungen in der Leberfunktion, die sie für einen nicht unwesentlichen Faktor des Röntgenkaters hielten.

Da sich alle Beobachtungen über die Reaktionen der Leber auf direkte oder indirekte Strahleneinwirkung hauptsächlich auf Beobachtungen und Untersuchungen am Tier beziehen, so ist es wohl richtig, die Auffassung von MAURER (57) zu vertreten, der die durch Tierversuche erhaltenen Ergebnisse nicht auf den Menschen übertragen wissen will, da die Leber von Maus, Ratte und anderen Tieren zum Teil andere Funktionen als die des Menschen erfüllt. Bei diesen Versuchstieren laufen andersartige Stoffwechselvorgänge in der Leber ab.

B.

I. DAS ELEKTROPHORETISCHE BILD BEI BESTRAHLTEN CARCINOMPATIENTEN

Im Folgenden soll nun auf das elektrophoretische Bild bei bestrahlten Carcinompatienten eingegangen werden. BAUER (5) betont, dass sich das Serumalbumin, das vor Beginn der Bestrahlung mit nur einer Ausnahme zum Teil stark vermindert angetroffen wurde (tumorbedingt), während der Bestrahlung nicht einheitlich verhielt. Bei einzelnen Zunahmen wurde gegen Ende der Bestrahlungsserie meist eine weitere Abnahme der Werte beobachtet. Im folgenden Bestrahlungsintervall kam es indessen, vor allem, wenn ein klinischer Rückgang des Tumors beobachtet wurde, zu einem Anstieg des Albumins. Es konnte jedoch bisweilen auch ein weiteres Absinken beobachtet werden. Die Gesamtdosis der Bestrahlung schien von geringer Bedeutung zu sein. Vielmehr fiel die mehr oder weniger günstige Strahlentherapie auf die Geschwulst selbst ins Gewicht. Obwohl der Gammaglobulinspiegel in den meisten Fällen vor der Bestrahlung über der Norm lag, erfolgte während der ersten Bestrahlungsserie nach vereinzelt Rückgang eine eindeutige durchschnittliche Zunahme desselben. Im weiteren Bestrahlungsintervall trat dann eine rückläufige Bewegung ein. Wurden zwei Strahlenserien gegeben, so änderte sich bei relativ starken Schwankungen wenig (BAUER 6). SCHERER und SUCHER (64) berichteten ebenfalls, dass ein langsames Ansteigen der Gammaglobuline als normale Reaktion während der Strahlentherapie anzusehen ist.

Die Alphaglobuline stiegen in denjenigen Fällen an, in denen die Bestrahlung einen unmittelbaren Erfolg aufwies und gut vertragen wurde. Ein starkes Ansteigen der Betaglobuline spricht wahrscheinlich für eine Leberbeteiligung im Sinne einer Schädigung. Rasche Vermehrung der Gammaglobuline deutet vielleicht auf chronisch entzündliche Prozesse hin und ist als ungünstig zu werten.

Im Gegensatz dazu berichtete LACHNER (49), dass in der bei ihm eingehaltenen Untersuchungszeit von 4 Wochen keine Einflüsse der Strahlenbehandlung auf das Bluteiweißbild zu erkennen waren.

II. DIE SERUMLABILITÄTSPROBEN BEI BESTRAHLTEN CARCINOMPATIENTEN

Die Serumlabilitätswerte zeigen einige Besonderheiten. Beim Bronchial- und Lungencarcinom ist die Verkürzung des Weltmannbandes ausgesprochen. Beim Oesophaguscarcinom dagegen können Weltmannband und Blutsenkungsreaktion in den ersten Stadien durchaus normal ausfallen. In späteren Krankheitsstadien, besonders nach Bestrahlungen von Speiseröhrenkrebs tritt eine Verschmälерung des Weltmannbandes ein. Die Magencarcinome dagegen lassen jedoch oft längere Zeit eine Verkürzung des Weltmannbandes vermissen. Ein positiver Takata-Ara beim Magencarcinom lässt an Lebermetastasen denken, besonders bei verbreitertem Weltmannband.

Das Colon- bzw. Rectum-Carcinom, sowie die Lymphosarkomatosis zeigen in ihrem Verhalten der Serumlabilitätsproben keine einheitlichen Ergebnisse.

Ein schmales Weltmannband bei Lymphogranulomatose ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Bei längerer Dauer dieser Erkrankung erfolgt eine Verbreiterung des Weltmannbandes (WUHRMANN und WUNDERLY, 82).

Zusammenfassend kann man über die Serumlabilitätsproben bei malignen Tumoren folgendes aussagen:

Die Takata-Ara Reaktion ist negativ, bei Lebermetastasen unter Umständen positiv. Das Weltmannsche Koagulationsband ist mehr oder weniger stark nach links verschoben, das gilt besonders auch bei Röntgenbestrahlung. Im allgemeinen spricht die Weltmann'sche Probe mässig rasch an (WUHRMANN und WUNDERLEY, 82).

III. DIE ENZYMATISCHEN TESTE MDH, SGPT UND SDH BEI BESTRAHLTEN CARCINOMPATIENTEN

Andere Ergebnisse zeigen die enzymatischen Tests. Wroblewski berichtet über die Bestimmung der Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT) bei 15 Tumorpatienten, wobei nur fünf Fälle erhöhte Werte zeigen.

Die Malatdehydrogenase (MDH) finden HILL und LEVI (35) bei Krebskranken und einigen graviden Frauen oberhalb einer bestimmten, von den Autoren empirisch festgelegten Grenzkonzentration. Bei den übrigen Untersuchten, Gesunden und anderweitig erkrankten Menschen ergibt sich ein Fermentgehalt unterhalb dieser Grenzkonzentration.

HILL, LEVI, BIERMANN finden bei über 90 % ihrer Patienten pathologische Werte (35). Weiter untersuchten HORN und AMELUNG (38) im Rahmen einer Arbeit über Fermentanalysen bei Leberkrankheiten die Malatdehydrogenase im Serum von 25 Krebskranken und ermittelten dabei meist erhöhte Werte, insbesondere beim Vorliegen von Lebermetastasen.

HAUSS und RITTER (30) fanden in 81 % der Fälle bei Krebskranken vor der Röntgen- und zytostatischen Behandlung eine erhöhte MDH-Aktivität. Fast ohne Ausnahme ergab sich ein pathologischer Ausfall bei Sarkomen, Leukämie und Lymphogranulomatose. Für die epithelialen Tumoren ist das Ergebnis etwas weniger eindeutig. Von 41 Patienten zeigten nur 30 eine MDH-Erhöhung im Serum. Eine klare Beziehung zwischen Metastasierung und MDH-Spiegel ist dabei nicht zu erkennen. Die MDH-Werte der meisten Carcinom-Patienten liegen in einem Bereich, der den doppelten Werten der oberen Normalwertgrenze entspricht. Nur bei 22 Patienten fanden sie sie stärker erhöht. Soweit es sich bei der geringen Patientenzahl sagen lässt, scheint also ein hoher MDH-Wert für das Vorliegen einer Metastasierung, ein niedriger jedoch scheint nicht dagegen zu sprechen (HAUSS und RITTER, 30). Im Gegensatz zu den letzteren Ergebnissen stehen die Untersuchungen von WROBLEWSKI und LA DUE (81) die bei neoplastischen Erkrankungen normale Serum-MDH-Aktivitäten gemessen haben und von LÜHRS und NEGELEIN bei denen nur 40,1 % ihrer 107 Bestimmungen an Carcinompatienten über dem Normalbereich lagen. Etwa 60 % zeigten dagegen Werte, die noch im Bereich der Norm zu finden sind. Eine Erhöhung der Fermentkonzentration wird dabei vor allem bei Carcinomen gefunden, die bereits zu einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Kranken geführt haben.

Die Sorbitdehydrase (SDH) steigt bei malignen Prozessen bis zu 20 Einheiten an (WÜST und SCHÖN, 79). In einem Teil der Fälle konnten Lebermetastasen biotisch nachgewiesen werden, so dass anzunehmen ist, dass die bei diesen Kranken gefundenen Fermentwerte im Serum ebenfalls in der Leber ihren Ursprung haben. Ein Freiwerden aus Tumorzellen scheint weniger wahrscheinlich, als die Freisetzung aus den von destruiertem Tumorwachstum betroffenen Leberzellen. Ohne dafür gesicherte Beweise zu haben, werten die Untersuchungen eine pathologische SDH-Aktivität im Serum von Tumorkranken als Hinweis einer erfolgten Metastasierung in die Leber.

GERLACH (23) dagegen berichtet über die Untersuchungen an Patienten mit malignen Geschwülsten, deren Primärtumor ausserhalb der Leber liegt. Bei diesen Kranken wurde geprüft, ob eine manifeste Lebermetastasierung einen SDH-Anstieg verursacht. In den bisherigen Untersuchungen blieben die SDH-Aktivitäten hierbei bis auf gelegentliche Ausnahmen normal.

Eine stärkere Erhöhung der SDH im Blutserum, wie sie mit Werten zwischen 14 und 178 Einheiten pro ml für die subikterische und ikterische Hepatitis und mit

etwas niedrigeren Werten für toxische und hypertoxische Leberschaden von GERLACH (22) beschrieben wurde, fanden HAUSS und RITTER (30) bei ihren Patienten nur ausnahmsweise. Auch bei Vorliegen von sicheren Lebermetastasen sprach die SDH viermal nicht an.

Als Ursache für die geringe Übereinstimmung der verschiedenen Autoren ist, wie für die MDH auch LÜHRS und NEGELEIN (54) betonen, eine unterschiedliche Zusammensetzung des jeweiligen untersuchten Patientenkollektivs anzusehen. Z.B. werden die operablen, im allgemeinen lokalen Tumoren der chirurgischen- und gynäkologischen Kliniken auch auf dem Gebiet der Fermentdiagnostik wesentlich seltener mit pathologischen Reaktionen einhergehen als die meist fortgeschritteneren Fälle der inneren Klinik.

Bei den während der Behandlung mehrfach untersuchten Patienten war im größeren Teil der Fälle mit klinisch nachweisbarem Therapieerfolg ein Abfall der MDH, oftmals mit Normalisierung der vorher pathologischen Werte, festzustellen. Patienten, bei denen trotz der Behandlung eine Verschlechterung eintrat, verhielten sich entgegengesetzt. Gerade dieses unterschiedliche Verhalten spricht für eine echte, wenn auch in ihren Ursachen nicht erkennbare Beziehung der Fermente zum Krankheitsprozess und gegen rein cytostatisch oder röntgenologisch bedingte Fermenthemmung. Ist die eingeschlagene Therapie erfolgreich, sei es mit Röntgenstrahlen oder Cytostatica, lässt in der Mehrzahl der Fälle die Aktivitätserhöhung eine Tendenz zur Normalisierung erkennen. Steigen die Enzyme weiter an, so ist das als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten (HAUSS, 30).

KÄRCHER (44) zeigt anhand eigener Untersuchungen, dass der Fermentbestimmung im Serum kein diagnostischer Wert im Sinne eines Krebstestes zukommt (LDH u. MDH), aber die Verlaufskontrolle während der Bestrahlung Aussagen über die Strahlensensibilität des Tumors und andere klinische Schlüsse zulässt.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. METHODIK DER LEBERFUNKTIONSPRÜFUNG

a) Bromthalein, Elektrophorese, Bilirubin und Serumlabilitätsproben

Von den zahlreichen Prüfungen der Leberfunktion erfüllt nur ein kleiner Teil die Forderung nach strenger Leberspezifität, grosser Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit, bei gleichzeitig einfacher Untersuchungstechnik. Nach dem übereinstimmenden Urteil zahlreicher, vor allem amerikanischer Autoren, besitzt der 1925 erstmals von ROSENTHAL und WHITE (62 und 63) angegebene und später mehrfach modifizierte Bromsulphaleintest diese Eigenschaften. Der Farbstoff wurde durch ORNDORFF und BLACK im Jahre 1909 dargestellt. Das Bromsulphalein ist eine in Wasser leicht lösliche Substanz, die in neutralem oder saurem pH farblos ist, im alkalischen Milieu dagegen eine rotviolette Farbe hat und sich deshalb leicht nachweisen lässt. Das intravenös injizierte Bromsulphalein wird fast ausschliesslich von der Leber aus dem Blut entfernt und chemisch unverändert in die Galle ausgeschieden, ein ganz geringer Prozentsatz erscheint im Urin. Bei gestörter Leberfunktion verschwindet der Farbstoff langsamer aus der Blutbahn, als bei gesunder Leber (FREY, 20).

Die Geschwindigkeit der Elimination von Bromthalein aus dem Blut kennzeichnet die Aktivität der Leber und ist unter normalen Verhältnissen konstant. Die Aufnahme des Bromthaleins durch die Leberzellen hängt nicht nur von der funktionellen Fähigkeit, sondern auch von der Durchblutungsgrösse ab. Dieser Einfluss der Durchblutung auf die Aufnahme von Bromthalein gestattet ihre Anwendung zur Schätzung des Blutflusses in der Leber. Die Bedeutung der Leberdurchblutung erklärt pathologische Ergebnisse bei Stauungen im Kreislauf und bei Herzversagen, ohne dass ein bedeutender Leberschaden vorliegt, und gibt auch eine Erklärung für die erheblich von der Norm abweichenden Ergebnisse, wenn auch nur eine leichte Leberinsuffizienz durch mangelnde Durchblutung kompliziert wird.

Der einfache Retentionstest führt zu Ergebnissen, die fast denen komplizierter Methoden vergleichbar sind. Deshalb wird er auch für den klinischen Gebrauch

vorgezogen. Das Verhalten der Bromsulphaleinretention gibt Anhalt für eine Leberzellschädigung, Cholestase und eine beeinträchtigte Durchblutung des Parenchyms. Die Retention ist ein sehr empfindlicher Indikator zur Erkennung eines Leberzellschadens, besonders wenn er ohne ikterische Verfärbung auftritt (POPPER und SCHAFFNER, 58).

Der Bromthaleintest misst nur eine Partialfunktion, das Exkretionsvermögen der Leber, er ist daher nicht charakteristisch für eine bestimmte Lebererkrankung, erlaubt aber eine gute Schätzung des quantitativen Grades der Leberzellschädigung (POPPER und SCHAFFNER, 58).

Methodik

Dem nüchternen Patienten werden 5 bis 8 ccm venöses Blut entnommen und anschliessend wird am anderen Arm die errechnete Dosis Bromthalein (5 mg/kg Körpergewicht) langsam injiziert. Zwischen 2 1/2 und 3 Minuten, sowie 45 Minuten nach beendeter Injektion wird dem Patienten aus der Entnahme-Kanüle jeweils eine Blutprobe entnommen. Ein ccm Serum jeder Blutprobe wird mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und dann in zwei Hälften zu je 3 ccm geteilt. Die eine Hälfte jeder Serumverdünnung wird mit 0,1 ccm 5 %-iger Natronlauge, die andere mit 0,1 ccm 1 %-iger Salzsäure versetzt. Anschliessend photometriert man mit dem Beckmannspektographen bei einer Wellenlänge von 580 m μ ., wobei jeweils die angesäuerte Serumprobe als Kompensationsflüssigkeit dient. Die Bromthaleinretention ergibt sich nach folgender Formel:

$$\text{Retention in \%} = \frac{100 (K_3 - K_1)}{K_2 - K_1}$$

K_1 = Extinktionskoeffizient des Nüchternserums

K_2 = Extinktionskoeffizient der Dreiminutenprobe

K_3 = Extinktionskoeffizient der Fünfundvierzigminutenprobe.

Nach POPPER (59) schwankt die Retention bei gesunden Menschen zwischen 0 und 6%. Heilmeyer gibt eine Schwankungsbreite zwischen 0 und 5 % an.

Ferner wurden zur Beurteilung der Leberfunktion noch die Elektrophorese, die Bilirubinbestimmung nach Jengasse und die Serumlabilitätsproben, wie Weltmannband und Takata-Ara (Meincke-Sommer) herangezogen. Über die Technik dieser Methoden braucht an dieser Stelle nichts Nennenswertes ausgesagt werden, sie kann in den einschlägigen Handbüchern nachgesehen werden.

Bei Beurteilung der Elektrophorese sollte man sich immer vor Augen führen, dass die Ergebnisse der Bluteiweissdiagnostik niemals leberspezifisch sein können, sondern nur der Ausdruck eines unspezifischen und zunächst vieldeutigen

Reizzustandes des Reitucloendothelialen Systems sind. Da das RES sowohl einen intrahepatischen, als auch einen extrahepatischen Anteil hat, leuchtet ein, dass nicht nur Leberkrankheiten sondern darüber hinaus auch eine Vielzahl von entzündlichen und degenerativen Allgemeinerkrankungen des Organismus durch Einwirkung auf den Funktionszustand des RES zu Verschiebungen des Bluteiweissbildes Anlass geben. Es ist aber bekannt, dass die Leber als grösstes Organ des RES im Mittelpunkt des gesamten Eiweissstoffwechsels steht und der Hauptproduzent der Albumine ist. Erwartungsgemäss dürfte daher eine grössere und diffuse Leberzellschädigung eine Beeinträchtigung der Eiweisspartilfunktion dieses Organs haben. Jeder Reizzustand des RES bedingt eine äusserst monotone Veränderung der Bluteiweisskörper, die offenbar zentral gesteuert wird und mit einer Vermehrung der grobdispersen Globulinfraktion auf Kosten der Albumine einhergeht (WEISE, 76).

Bei einer Leberzellschädigung tritt eine Zunahme der Gammaglobuline unter Verminderungen der Albumine ein (WUHRMANN und WUNDERLEY, 83).

Nach HEILMEIER (33) betragen die Normalwerte für die Gammaglobuline 14 bis 18 %, für die Albumine 65 bis 70 % der Bluteiweisskörper. Unsere Normalwerte betrugen für die Albumine $61,6 \pm 5,0$ %, für die Gamma-Globuline $16,5 \pm 1,9$ %. Die Bilirubinbestimmung ist vor allem bei entzündlichen Leberzellveränderungen ein empfindlicher Gradmesser. Die Normalwerte schwanken zwischen 0,25 und 1,03 mg% pro 100 ml Serum, bei einem Durchschnittswert von 0,25 bis 0,62 mg%. Manche Autoren sehen Werte über 0,8 mg% als überhöht an. Heilmeier gibt nur Normalwerte bis 0,5 mg% an.

Die Serumlabilitätsproben sind bekanntlich Untersuchungsmethoden die unter Einwirkung von Metallsalzen die Bluteiweisskörper abhängig vom Grade ihrer Labilität zur Trübung, Flockung oder Fällung bringen. Eine Verminderung der Albumine hat eine gesteigerte Labilität zur Folge, eine Erhöhung wirkt kolloidstabilisierend. Da die Globuline den Übergang der Proteine vom Sol in den Gelzustand fördern, bedeutet eine Globulinvermehrung gleichzeitig Ausfällung der Eiweisskörper aus der kolloidalen Lösung (WEISE, 75). Bei toxischen Leberzellveränderungen ist das Weltmannband verlängert, was einer Zunahme der Gammaglobuline entspricht (WUHRMANN und WUNDERLEY, 82). Geht die Gammaglobulineerhöhung mit einer Entzündung und vermehrten Antikörperbildung einher, so ist das Weltmannband verkürzt (POPPER und SCHAFFNER, 58). Bei der Beurteilung einer positiven Takatareaktion ist es wichtig, ob es sich um ein afebril verlaufendes Leiden handelt, wobei das positive Resultat mit grösster Wahrscheinlichkeit mit Leberparenchym, seltener mit Nierenparenchymveränderungen in Zusammenhang gebracht wird. Daneben kann die Takatareaktion bei einer Reihe entzündlicher Zustände, vor allem bei Pneumonien, Lungentu-

berkulosen usw. positiv ausfallen. Von einer Leberspezifität im klinischen Gebrauch kann jedoch nicht gesprochen werden (WUHRMANN und WUNDERLEY, 82).

Die Schwierigkeit der Beurteilung der Leberfunktion von teilkörperbestrahlten Carcinompatienten mittels der Serumlabilitätsproben liegt darin, dass der Tumor und die Röntgenbestrahlung Veränderungen der Serumlabilitätsproben hervorrufen können, die denen bei Leberzellschädigung ähnlich sind.

b) Enzymatische Testmethoden: MDH, SGPT, SDH

Die enzymatischen Untersuchungsmethoden nehmen in steigendem Masse ihren Platz im klinischen Labor ein, deshalb wurde auch in dieser Arbeit nicht auf sie verzichtet. Es wurden die Serumglutamatspyruvattransaminasen, die Malatdehydrogenase und die Sorbitdehydrase untersucht. Bisher wurden im Organismus zwei Transaminasen als wichtig erkannt und nachgewiesen, die Glutamat-oxalacetat und die Glutamatpyruvattransaminase. Die GOT ist seit Jahren von grosser Bedeutung für die Herzinfarktdiagnostik. Zunehmende Wichtigkeit hat auch in den letzten Jahren der SGPT Test im Zusammenhang mit der Differenzialdiagnostik und den Verlauf sowie Therapiekontrollen von Lebererkrankungen genommen. Das Enzym SGPT kommt fast ausschliesslich in der Leber vor, während die SGOT bekanntlich im Herzmuskel, aber auch in der Leber- und in der Skelettmuskulatur zu finden ist. So ist natürlich bei Leberzellschädigungen ein hoher SGPT Titer im Blutserum vorhanden (Biochemica BÖHRINGER SGPT Test, 6). Nach WROBLEWSKI und Mitarbeiter (81) kann es bei akuter Virushepatitis, wie auch im Tierexperiment nachgewiesen werden konnte, zu Aktivitätsanstiegen bis zu dem tausendfachen Wert der Norm kommen. Die üblichen Leberteste fallen positiv aus, wenn bereits mehr oder weniger starke Leberschädigung vorliegt, die Enzymaktivitäten sind dagegen ein Gradmesser der Parenchymzellschädigung (SCHMIDT E., F.W. SCHMIDT, 66). Die Malatdehydrogenase wurde von Straub 1942 zum ersten Male in reiner Form aus Schweineherz isoliert. Die MDH findet sich in tierischen und pflanzlichen Geweben, sowie in Bakterien, beim Menschen jedoch in allen Körperzellen. Nach Bücher unterscheidet man in der Zelle zwei Malatdehydrogenasen, deren Aktivitäten sich in der Grössenordnung entsprechen. Es sind das die Malatdehydrogenase im Zytoplasma und in den Mitochondrien. Die Verteilung der MDH ist von Organ zu Organ verschieden. Die absolute Aktivität im Zytoplasma ist in der Leber am höchsten, danach folgen Herz, Skelettmuskulatur und Gehirn.

Die MDH gehört zu den Enzymen, die wegen ihrer Eigenschaft die Hauptreaktionen des Stoffwechsels zu katalysieren, nach Bücher "Hauptkettenenzyme" genannt werden. Mit anderen Enzymen teilen sie die Eigenschaft im Zellinnern

in hoher Konzentration lokalisiert zu sein und deshalb ein hohes Konzentrationsgefälle im intra- und extrazellulären Raum und zum Blutplasma zu haben. Bei Störungen der Zellintegrität, bzw. der Permeabilität, wie sie bei krankhaften Zuständen auftreten, können die Enzyme vermehrt in den extrazellulären Raum und von dort in die Blutbahn gelangen. Bei der akuten Hepatitis erreicht die Serum MDH die höchsten Werte, ein Anstieg kann bereits in der präikterischen Phase vorhanden sein. Bei chronischen Hepatiden und kompensierten Cirrhosen liegt die Aktivität im oberen Bereich der Norm oder etwas darüber. Die MDH Werte sind bei dekompenzierten Cirrhosen erhöht, bei nekrotischen Schüben nähern sie sich sogar den Werten (BIOCHEMICA-BÖHRINGER MDH-TEST, 6), wie sie charakteristisch für eine akute Hepatitis sind. HESS (34) beschreibt auch eine Erhöhung des MDH Titers beim Morbus Hodgkin, Leukämie, verschiedenen Carcinomen, Vergiftungen, Nierenerkrankungen, akuten Polyarthritiden, diabetischem Coma, sowie einem zunehmenden Anstieg der MDH Aktivität im Verlauf der Gravidität.

Der SDH Test unterscheidet sich von den anderen Enzymaktivitätstesten durch seine Organspezifität hinsichtlich der Leber. In diesem Test ist endlich ein Ziel verwirklicht worden, das in der enzymatischen Diagnostik seit langem angestrebt wird: nämlich Enzyme zu finden, die normalerweise nicht im menschlichen Serum vorhanden sind und deren Vorkommen vorwiegend auf einzelne Organe beschränkt ist und die erst unter gewissen pathologischen Veränderungen eben dieses Organs in die Blutbahn übertreten (GERLACH, 24).

Durch SDH-Bestimmung im Serum, wie sie von Gerlach in die Klinik eingeführt wurde, kann daher eine Stoffwechselstörung der Leber spezifisch erfasst werden. Die Sorbitdehydrogenase konnte bei allen bisher untersuchten Säugetieren und beim Menschen fast ausschliesslich in der Leber nachgewiesen werden. Ausser der Niere und den Genitalorganen (WILLIAMS-ASHMAN und BANKS, 77, GERLACH, 25) enthalten die Organe (inklusive Blut -auch Hämolysat ist praktisch SDH frei- keine nach der Methode von Holzer, Haan und Schneider messbaren SDH Mengen (Werte kleiner als eine E pro ml). Wichtig ist, dass damit beim SDH Test auch Myocard und Skelettmuskulatur als mögliche Enzymquellen bei Aktivitätserhöhungen im Serum ausscheiden, was für den differentialdiagnostischen Aussagewert dieses Testes von grosser Bedeutung ist. Bei leichteren Parenchymschäden der Leber, z.B. bei mässig aktiven chronischen Hepatiden oder Cirrhosen findet sich keine messbare Erhöhung. Auch bei aktiven, fortschreitenden chronischen Leberentzündungen ist die SDH Aktivität inkonstant und nur gering erhöht (die Transaminasenaktivität kann dabei durchaus erhöht sein). Erhöhte Werte finden sich bei den akuten Leberzellschäden: akute Hepatitis, nekrotischer Schub bei Cirrhosen, frische cholestatische Hepatose, akuter Cholechusverschluss, akutes Rechtsversagen des Herzens mit schwerster Leberstauung (F.W. SCHMIDT, E. SCHMIDT, 66, GERLACH, 22).

Die Normalwerte für die MDH im Serum betragen: 100 bis 200 Einheiten nach Wroblewski (BIOCHEMIKA BOEHRINGER, MDH TEST, 6). Für die SGPT: 5 bis 35 Einheiten pro ml nach Wroblewski (BIOCHEMIKA BOEHRINGER, SGPT TEST, 6).

Für die SDH kleiner als eine Einheit pro ml nach Gerlach (BIOCHEMIKA BOEHRINGER SDH TEST, 6).

Methodik

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung der MDH, SGPT und SDH beruht auf dem Prinzip des optischen Tests nach Warburg. Der Ablauf fermentchemischer Reaktionen, bei denen die reduzierte Form des Diphosphorpyridinnucleotids (DPN-H) verbraucht wird, lässt sich in einem Spektralphotometer bei 340 mμ verfolgen, da das oxydierte DPN in einem Wellenbereich von 300-400 mμ keine Lichtabsorption zeigt. Es kommt also parallel vom Übergang DPN-H in DPN zu einer Abnahme der Lichtabsorption (H. D. HORN und D. AMELUNG, 38).

a) MDH:

Das Enzym Malatdehydrogenase, katalysiert die Reaktion



deren Gleichgewicht zugunsten von Malat verschoben ist. Zur Bestimmung der Aktivität des Enzyms misst man die Rückreaktion mit Oxalacetat als Substrat und DPN-H als Coenzym. Da Oxalacetat in wässriger Lösung sehr instabil ist, wird eine bestimmte Menge davon als Alpha-Ketoglutarat und Asparaginat durch das Enzym-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase kurz vor der Aktivitätsbestimmung der MDH direkt in der Küvette erzeugt.

b) SGPT:

Das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

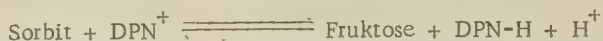


Man misst die Aktivität der GPT bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Pyruvats. Dieses wird in der gekoppelten durch Lactatdehydrogenase katalysierten "Indikatorreaktion" bestimmt:



c) SDH:

Das Enzym Sorbitdehydrogenase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Man misst zweckmässigerweise die Aktivität der SDH bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Abnahme von DPN-H.

Bei den hier vorliegenden klinischen Untersuchungen wurden die Testkombinationen von der Firma Boehringer u. Söhne GmbH, Mannheim verwendet. Ausserdem wurden die Messungen mit einem Photometer nach Eppendorf ausgeführt.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wurden 53 teilkörperbestrahlte Carcinompatienten untersucht. Davon entfielen 20 Patienten auf die Thoraxteilkörperbestrahlung, 16 Patienten auf die Hals-Kopf-Teilkörperbestrahlung und 17 auf die Abdominalteilbestrahlung. Vor der Strahlenbehandlung und nach Abschluss der Bestrahlung wurden folgende diagnostische Leberteste durchgeführt:

1. Bromthaleintest,
2. Elektrophorese,
3. Bilirubinbestimmung im Serum
4. Takata-Ara Reaktion
5. Weltmannsches Koagulationsband.

Bei 10 Patienten, die zum Teil mit Röntgenstrahlen und mit einem Zytostatikum (Bayer 3231) behandelt wurden, kam zusätzlich noch die Bestimmung der Malatdehydrogenase, der Serumglutamatspyruvattransaminase und der Sorbitdehydrase, zu den oben angeführten Leberfunktionsproben hinzu.

Zuerst wurden in eigener Untersuchung die Normalwerte festgelegt. Bei 6 nichtbestrahlten Patienten, die keinen Leberschaden und kein Carcinom hatten, wurde in regelmässigen Abständen von 2 Wochen Bromthalein, Elektrophorese, Serumbilirubinspiegel, Weltmann und Takata-Ara geprüft. Bei 4 Patienten wurde in den gleichen zeitlichen Abständen die MDH, SGPT und SDH bestimmt. Dabei ergaben sich folgende Werte:

Der mittlere Bromthaleinwert schwankte zwischen 5,11 % und 6,07 %.

Die elektrophoretischen Werte der Gammaglobuline lagen zwischen 16,4 % und 18,0 %.

Die der Albumine zwischen 51,95 % und 56,9 %.

Die Bilirubinwerte schwankten zwischen 0,31 mg% und 0,36 mg%. Die Werte des Weltmannschen Koagulationsbandes lagen zwischen 5. und 6. Röhrchen. Bei 84 % der Patienten blieb die Takata-Ara-Reaktion unverändert, bei 16 % besserte sie sich.

Die Malatdehydrogenase zeigte einen Mittelwert von $129,37 \pm 67,1$ E nach Wroblewski, die Serumpyruvatglutamatttransaminase einen solchen von $31,75 \pm 7,41$ Einheiten nach Wroblewski.

Für die Sorbitdehydrogenase ergab sich ein Mittelwert von $1,22 \pm 0,7$ Einheiten nach Gerlach. Diese eigenen Mittelwerte decken sich in etwa mit denen in der Literatur angegebenen Werten.

Statistische Auswertung

a) Thoraxteilkörperbestrahlung

Es wurde bei 20 Patienten nach o.a. Methode die Leberfunktion während der Strahlenbehandlung geprüft. Dabei wurden die Werte der klinischen Leberfunktionsteste vor der Strahlenbehandlung mit denen nach Abschluss der Strahlenbehandlung erhaltenen verglichen.

In 40 % der Fälle blieb der Bromthaleintest unverändert, bei 20 % trat eine Verschlechterung des BST um 13,29 % bei normalem Ausgangswert ein. Bei 20 % der bestrahlten Carcinompatienten verschlechterte sich der an sich schon pathologische BST um 2,26 %. 20 % zeigten eine Besserung des pathologischen Ausgangswertes nach Röntgenbestrahlung um 17,79 %.

Die Werte der Gammaglobuline lagen vor der Bestrahlung zwischen 21 und 26 %, waren also etwas erhöht, während nach der Bestrahlung keine nennenswerte Verschiebung eintrat. Die Werte der Albumine lagen vor der Bestrahlung zwischen 39 und 53 %, nach der Bestrahlung zwischen 35 und 49 %.

Der Bilirubinspiegel blieb mit 0,34 % im Bereich der Norm. Die Werte des Weltmannbandes schwanken zwischen 4. und 5. Röhrchen.

Die Takata-Ara-Reaktion bleibt in 85 % der Fälle unverändert, in 5 % wird die Takata-Ara-Reaktion positiv, in 10 % wird ein positiver Takata nach Bestrahlung negativ (siehe Tabelle I, Seite 26).

TABELLE I

Art des Testes	vor der Bestrahlung				nach der Bestrahlung				Diff. Ende (x ₂) - Anfang (x ₁)			
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4
BST mg%	3	14,6	33,6	10,25	3,5	17,9	15,8	12,5	0,48	+13,29	-17,79	+2,26
Gammaglobulin %	26,1	23,5	24,3	23,4	22,5	26	25	24,7	-3,6	+ 2,5	- 0,7	+1,3
Albumine	42,9	50,2	39,9	52,5	49,2	37,7	35,9	49,0	+6,3	-12,5	- 4	-4,4
Bilirubin mg%	0,25	0,26	0,39	0,31	0,23	0,5	0,28	0,3	+0,04	+ 0,24	- 0,1	-0,01
Weltmann Röhren	4,6	5	3	5,25	4,1	3	3,25	6	-0,5	- 2	+ 0,25	+0,75

Patientengruppe 1 = Normale Leberfunktion ändert sich nicht (8 Pat.)

2 = Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (4 Pat.)

3 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (4 Pat.)

4 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird verschlechtert (4 Pat.)

b) Hals-Kopf-Teilkörperbestrahlung

16 Patienten mit Hals-Kopf-Teilkörperbehandlung wurden getestet. Bei 62,5 % der Carcinompatienten bleibt der BST Test im Bereich der Norm. 12,5 % zeigten einen Anstieg um 3,4 %; 12,5 % der Patienten zeigten eine Verschlechterung des BST um + 4,58 % bei pathologischem Ausgangswert und 12,5 % eine Verbesserung um 5,86 % bei ebenfalls pathologischem Ausgangswert.

Die Gammaglobuline schwankten zwischen 15 und 25 % vor der Bestrahlung und zwischen 21 und 24 % nach der Strahlenbehandlung. Die Albumine zeigten bei einem Durchschnittswert von 52 % vor der Bestrahlung eine Tendenz zur Abnahme (44,4 %). Die Serumbilirubinwerte liegen um 0,3 mg%. Die Werte des Weltmannbandes zwischen 4. und 5. Röhrchen.

78,5 % der bestrahlten Carcinompatienten zeigen keine Veränderung der Takata-Ara-Reaktion. Bei 14,32 % wird der Takata nach der Bestrahlung positiv, 7,18 % weisen eine Besserung auf (siehe Tabelle II, Seite 28).

c) Abdomen-Teilkörperbestrahlung

17 Carcinompatienten mit Abdominalteilkörperbestrahlung zeigten folgende BST Veränderungen: 52,8 % der Untersuchten behielten einen unveränderten Bromthaleintest. Bei 17,7 % trat eine Verschlechterung um 5,37 % bei normalem Ausgangswert ein. 17,7 % der Patienten wiesen einen Anstieg des Bromthaleintestes um + 12,91 %, 11,8 % dagegen einen Abfall um 7,2 % bei pathologischem BST-Ausgangswert vor der Bestrahlung auf.

Die Gammaglobulinwerte vor der Bestrahlung schwankten zwischen 20 und 24 %, nach der Bestrahlung zwischen 19 und 27 %.

Der mittlere Albuminwert lag zwischen 46,7 % und 47,9 %. Der Serumbilirubinspiegel war mit 0,3 mg%, ebenso das Weltmannband mit Werten zwischen 3. und 4. Röhrchen nicht erhöht. Die Takata-Ara-Reaktion blieb in 82,6 % der Fälle unverändert, 17,4 % wurden dagegen positiv. (siehe Tabelle III, Seite 29).

TABELLE II

Art des Testes	vor der Bestrahlung				nach der Bestrahlung				Diff. Ende (x_2) - Anfang (x_1)			
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4
BST %	3,26	3,8	7,95	24,07	3,1	7,2	12,53	18,21	-0,16	+3,4	+4,58	-5,86
Gammaglobulin	22,18	24,4	21,0	18,2	24,0	21,2	24,0	23,8	+1,82	-3,2	+2,4	+5,6
Albumine	50,39	49,5	50,3	58,0	42,7	46,5	45,9	42,5	-7,69	-3,0	-4,4	-15,5
Bilirubin	0,33	0,71	0,25	0,2	0,31	0,4	0,26	0,24	-0,02	-0,31	+0,01	+0,04
Weltmann Röhrenchen	4,1	6,5	3,5	5	4,3	5,5	5,5	4,5	+0,2	-1	+2	-0,5

Patientengruppe 1 = Normale Leberfunktion ändert sich nicht (1 Pat.)

2 = Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (2 Pat.)

3 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (2 Pat.)

4 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird verschlechtert (2 Pat.)

x_2 = Werte nach Abschluss der Bestrahlung

x_1 = Werte vor der Bestrahlung

TABELLE III

Art des Testes	vor der Bestrahlung				nach der Bestrahlung				Diff. Ende (x_2) - Anfang (x_1)			
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4
BST	3,15	4,2	8,9	19,2	2,6	9,6	21,8	12,6	-0,55	+5,37	+12,9	+7,2
Gammaglobuline	21,0	20,7	24,1	20,8	19,1	21	26,8	20,2	-1,9	+0,3	+2,7	-0,6
Albumine	51,5	49,1	41,4	44,7	56,0	45,7	42,1	47,8	+4,5	-3,4	+0,7	+3,1
Bilirubin	0,21	0,47	0,25	0,4	0,31	0,28	0,2	0,58	+0,1	-0,19	-0,05	+0,18
Welchmann Röhren	4,6	3,6	4,5	1,3	5,3	3,6	2	5	+0,7	0	-2,5	+3,7

Patientengruppe 1 = Normale Leberfunktion ändert sich nicht (3 Pat.)

2 = Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (3 Pat.)

3 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (2 Pat.)

4 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird verschlechtert (3 Pat.)

x_2 = Werte nach Abschluss der Bestrahlung

x_1 = Werte vor der Bestrahlung

d) Ergebnisse der enzymatischen Teste

TABELLE IV

Enzym. T.	vor der Behandlung	nach der Behandlung	Behandlung	vor der Bestrahlung	nach der Bestrahlung
MDH	248,47	221,51	5,3 mg Tris	126,0	111,9
SGPT	12,82	10,06	5,3 mg Tris	7,4	17,48
SDH	0,6	0,9	5,3 mg Tris	1,38	1,01

Die Untersuchung von 10 Carcinompatienten, die zum Teil mit Zytostatika, zum Teil mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, ergab folgendes: Die Malatdehydrogenase betrug vor der Behandlung mit Zytostatika 248,7 WE, die Serumglutamatspyruvattransaminase 12,82 WE, die Sorbitdehydrase 0,6 Einheiten nach Gerlach. Nach einer Behandlung mit durchschnittlich 5,3 mg Tris (Bayer) sank die MDH auf 221,5 WE, die SGPT auf 10,06 WE, die SDH stieg auf 0,9 Einheiten an.

Bei den mit Röntgenstrahlen behandelten Patienten lagen die MDH und SGPT Ausgangswerte mit 126,03 WE und 7,4 WE etwas niedriger. Nach Abschluss der Strahlenbehandlung sank die MDH auf 111,92 WE, die SGPT stieg auf 17,48 WE an. Die Sorbitdehydrogenase sank von 1,38 Einheiten vor der Behandlung auf 1,0 Einheiten nach der Behandlung ab.

In allen Untersuchungsfällen erhielten die Patienten mit Malignomen eine ausreichende Tumorvernichtungsdosis am Herd, die je nach Art der Gewebsvermehrung und Grösse des Tumors zwischen 4000 und 7000 r betrug.

Fasst man die drei Bestrahlungsgruppen zusammen, so ergibt sich folgendes:

Die Gesamtzahl der teilkörperbestrahlten Patienten betrug 53. Davon veränderte sich bei 50 % der BST nicht, 16,8 % der Patienten zeigten eine Zunahme um durchschnittlich 7,35 %, 15,9 % eine solche von durchschnittlich 6,58 % bei pathologischem BST Ausgangswert, 16,8 % der bestrahlten Carcinompatienten wies eine Besserung des pathologischen BST Wertes um 10,28 % im Durchschnitt auf.

Die Gammaglobulindurchschnittswerte betrugen vor der Bestrahlung 22,9 %, nach Abschluss der Behandlung 23,1 %; die Albuminwerte 48,4 % und 45,0 %. Die Bilirubinwerte lagen im Bereich von 0,33 mg%. Das Weltmannsche Koagulationsband ergab Werte von 4. Die Takata-Ara-Reaktion war in 82,3 % der Fälle unverändert, in 6 % trat eine Besserung des vorher positiven Befundes ein, in 11,7 % wurde der Takata-Ara positiv.

D. DIE THERAPIE DES SUBAKUTEN STRAHLENSYNDROMS

Über die verschiedenen Theorien des subakuten Strahlensyndroms wurde in der Einleitung der Arbeit schon ausführlich berichtet.

SIMONS (62) sah in einer Überreizung des parasympathischen Nervensystems die Ursache für das subakute Strahlensyndrom. Er versuchte die Erscheinungen mit Neonbornyvalgaben zu mildern. Dieses Präparat zeichnet sich pharmakologisch durch den Isovalerylglykolsäureester des Borneol, also des therapeutischen wichtigsten Bestandteils der Baldrianwurzel aus.

Gute Erfolge wurden nach HÜFFER (33) mit dem Seekrankheitsmittel Vasano und vor allem mit Nautisan erzielt, BURGHEIM (2) dagegen fand bei Patienten mit höherem Cholesterinspiegel eine geringere Neigung zum Röntgenkater. Mit einem Cholestrin-Lecithinpräparat Colesil erreichte er beachtliche Erfolge.

Im Jahre 1922 berichtete HIRSCH (36), dass nach Bestrahlung der Hypophyse mit einer Peizdosis, die Katererscheinungen herabgesetzt wurden, ausserdem gab er seinen Patienten noch Hypophysenvorderlappenextrakte.

Durch die Gabe von Nebennierenrindenhormonen wurde der adynamische Zustand und die Ermüdungserscheinungen beseitigt.

Im Sinne einer Nebenniereninsuffizienz fasste WEICHERT (74) Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen auf, bedingt durch toxische Eiweisszerfallsprodukte. Durch Injektion von Desoxycorticosteron trat eine sofortige Besserung ein. Durch Gabe von Aneurin, das als Koferment der Carboxylase in den Zellstoffwechsel eingreift und gerade im Kohlehydrat- und Wasserstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, das aber auch eine ausgesprochene neurotrope Wirkung hat, ist eine gute Beeinflussung des Strahlenkaters möglich. (LÜDIN, 53, SPONHELMER, 63). Von LANGENDORFF, KOCH und HAGEN (50) wird auf die grosse Strahlenschutzwirkung des Cysteins und Glutathions wegen des hohen Redoxpotentials hingewiesen. Ebenso führt Cystearnin innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Teilbestrahlung (Abschirmung der Leberregion oder beider hinterer Extremitäten) verabfolgt, bei Patten zu einer Senkung der 30-Tage-Mortalität. Durch Injektion von 2 bis 4 ccm Leberextrakt (Hepatrat) wurde bei 15 Frauen der Röntgenkater innerhalb einer Stunde beseitigt. Die Wirkung schien in einer raschen Erhöhung des abgesunkenen Serumcholesterinspiegels durch das Antiper-

niciosaprinzip zu liegen. Es wurde jedoch auch die Möglichkeit einer Komponente diskutiert, welche die Leber im Sinne einer gesteigerten Entgiftungsfähigkeit stimuliert. Ebenso ist dem Lactoflavin und dem Nikotinsäureamid, die bei normalen Tieren eine Anreicherung des Leberglykogens hervorrufen, eine entscheidende Rolle beim Leberschutz zuzuschreiben (R. KOCH und A. BOHLÄNDER, 45).

E. VERSUCH DES LEBERSCHUTZES MIT ESSENTIELLEN PHOSPHORLIPOIDEN

I. BIOCHEMISCHE UND PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGSWEISE VON ESSENTIELLEN FETTSÄUREN

Die Phosphatide, Cerebroside und Ganglioside bilden zusammen mit den Sterinen die Lipide, das sind fettähnliche Stoffe, die durch ihre Löslichkeit ausgezeichnet sind. Die Lipide sind besonders am Aufbau von Strukturen beteiligt, sie bilden hydrophobe (wasserabstossende) Schichten (KARLSON, 41). Die Phosphatide (Phosphorlipide) finden sich in allen Körperzellen und zwar nicht nur in der Zellmembran, sondern netzartig auch im Innern der Zelle. Durch ihren grossen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren sind sie ausserordentlich reaktionsfähig. Sie werden in der Leber gebildet. Im Blutplasma sind 95 % der Phosphorlipide cholinartig. Sie bilden dort die richtige Transportform der Fettsäuren. Der Stoffwechsel der Phosphatide schliesst sich eng dem Fettstoffwechsel an. Vermutlich sind die beständig reversiblen Vorgänge der Esterbildung und Esterspaltung der Phosphatidmoleküle, die Grundlage für ihre biologisch wichtigen Funktionen an der Zellgrenzfläche (HEILMEYER, 31). Im Mittelpunkt der Behandlung von akuten und chronischen Hepatopathien steht das Bemühen, die Schäden der Leberzellen und damit die Entgleisungen des Fett-, Zucker- und Eiweissstoffwechsels sowie die Störungen des Fermenthaushaltes aufzuhalten und zu beseitigen. Hier spielt die Funktion der Phospholipide eine bedeutende Rolle. Die ausreichende Versorgung speziell mit polyensäurereichen Cholinphospholipiden stellt für die Struktur und Energiestoffwechsel jeder Zelle und ganz besonders derjenigen des Leberparenchyms, mit ihren vielen hochdifferenzierten Stoffwechsel- und Entgiftungsaufgaben, eine unbedingte Notwendigkeit dar.

Durch die Verminderung der Serumphospholipide bei verschiedenen Lebererkrankungen wird die Abhängigkeit der Phospholipidsynthese von der Integrität der Leber offenbar. Die Unfähigkeit der kranken Leber zur Synthese der Cholin-Phospholipidmoleküle ist die Ursache der therapeutischen Misserfolge, die man bei der Verabreichung der sog. lipotropen Substanzen wie z.B. Methionin, Inosit oder Cholin beobachten kann.

Wie die Synthese der Phospholipide von der strukturellen Integrität der Leber abhängt, so ist die Integrität der Leber ihrerseits abhängig von dem normalen Bestand an dem biologisch hochwertigen Phospholipiden, die Drehpunkte des Fettstoffwechsels sind. Ist die Synthese der Phospholipide in der Leber gestört, so bleibt dort das Fett als Triglyzerid liegen. Ausserdem werden andere Abbauprodukte wie Acetat zu Cholesterin kondensiert. Daher erfolgt ein Anstieg des Cholesterins. Diese Produkte, die Triglyzeride, das Cholesterin und die gesättigten Cholesterinester sind schlecht lösliche Substanzen, die zum Transport und zur Metabolisierung biologisch-emulgatorischer Kräfte bedürfen (AIRO und Mitarbeiter, 1).

II. ESSENTIALE 303 IN DER LEBERSCHUTZTHERAPIE

Hier beitet das Präparat Essentiale 303 (Nattermann) wertvolle Hilfe an. Dieses neuartige Wirkungsprinzip besitzt als charakteristische und wertbestimmende Reaktionsgruppe einen extrem hohen Anteil an essentiellen Fettsäuren, die zur Namensgebung dieser nach einem neuen Verfahren gewonnenen "essentiellen Phospholipidfraktion" führte (EIKERMANN, 17). Ausserdem rundet eine wohldurchdachte Vitaminkombination ihre Wirkung ab: Vitamin B₆ unterstützt die Bildung der Arachidonsäure aus Linolsäure, die weiteren Vitamine des B-Komplexes sind Konfaktoren wichtiger Fermente des zentralen Intermediärstoffwechsels mit spezieller Leberwirksamkeit.

Für den Transport, die Löslichkeit und die Verwertung der Fette ganz allgemein sind die essentiellen Fettsäuren im Molekül der essentiellen Phospholipide von ausschlaggebender Bedeutung. Besteht nun ein Mangel an essentiellen Phospholipiden, so kommt es zu fettiger Degeneration der Leber.

Aber nicht nur für den Fettstoffwechsel, sondern auch für den Strukturstoffwechsel der Leberzelle sind die essentiellen Phospholipide von besonderer Wichtigkeit. Neben ihren Aufgaben als Bauelement der Zellmembran und der Streuung von Einschleusungsvorgängen, spielen sie in den Mitochondrien eine entscheidende Rolle. Hier bilden sie die Verankerung des Plurienzymatischen Systems und sorgen damit für den geordneten Ablauf der komplizierten Stoffwechselvorgänge der Zelle. Daher ist die Tatsache von Bedeutung, dass eine fettige Degeneration der Leber in erster Linie die Mitochondrien betrifft. Bei der Hepatopathie ist die Bindung der Fermente an die Zellstrukturen der Leber gestört und infolgedessen gelangen die Fermente vermehrt ins Blut. Ausserdem scheinen die essentiellen Fettsäuren die Regeneration der Leberzellen zu beschleunigen, die

Glykogenbildung zu steigern und den Gallefluss anzuregen (AIRO, 1).

Aus diesen angeführten Gründen scheint es einleuchtend, Essentiale 303 (Nattermann) bei akuten und subakuten Leberschädigungen zuzuführen.

So ist nach KÜCHMEISTER (48) die Verabreichung des Cholin-Phospholipid-Komplexes bei allen akuten und chronischen Leberschäden, auch in präcirrhotischen Stadien sinnvoll. Nach SCHETTLER (65) sollen gute Ergebnisse bei subakuter Lebernekrose erzielt worden sein. Auch AIRO (1) und Mitarbeiter bestätigen diese Ergebnisse bei 20 Fällen von Hepatitis und 10 Fällen hypertrophischer Lebercirrhose. Ferner verwendete KAUTSCH (42, 43) essentielle Phospholipide bei der Behandlung von chronisch unterschwelliger Hypoxie, sowie beim Coma hepaticum, wobei er besonders die reversible Anlage und aktive Abgabe von Sauerstoff betont. Dadurch wird die Sauerstoffutilisation, die bei der kranken Leber beeinträchtigt ist, wesentlich verbessert. Ausserdem weist er noch auf die Bedeutung der Phosphorylcholinverbindung als wesentlichen Energiespeicher hin.

III. ESSENTIALE 303 BEIM STRAHLENSYNDROM

Die Verwendung von essentiellen Phospholipiden (Essentiale 303) bei der Behandlung des Strahlensyndroms

Die Möglichkeit einer Strahlenschutzwirkung durch essentielle Fettsäuren wurde durch CHENG und Mitarbeiter (11, 12, 13) DEUEL und Mitarbeiter (16), GREENBERG (28) und andere untersucht.

Von Cheng und Mitarbeiter wurde 1952 berichtet, dass männliche Ratten, deren Futter 2 % Baumwollsaatöl enthielt, gegen multiple, subletale Dosen von Röntgenstrahlen wesentlich widerstandsfähiger sind als Ratten, die völlig fettfrei ernährt wurden. 1950 teilten Decker und Mitarbeiter (16) mit, dass bei fettfrei ernährten Mäusen ein ausgeprägter Mangel an essentiellen Fettsäuren hervorgerufen werden könne, wenn die Mäuse einer Röntgenbestrahlung ausgesetzt wurden.

Dabei betonten Cheng und andere die Strahlenschutzwirkung des Baumwollsaatöls bei alten und jungen männlichen Ratten. Andere Untersuchungen wiederum zeigten, dass die essentiellen Fettsäuren, insbesondere bei älteren weiblichen Ratten die Nebenwirkungen einer Röntgenbestrahlung verhinderten. Diese Vermutung wurde noch unterstützt durch die Tatsache, dass die Lebensdauer der weiblichen Kontrolltiere auch bei jungen Ratten grösser war, als die der männ-

lichen Tiere.

Aus den Untersuchungen von DEUEL (16), CHENG (11, 12) und anderen (1953) geht hervor, dass die Schutzwirkung des Baumwollsaatöls auf seinen Gehalt an etwa 40 % essentiellen Fettsäuren beruht. Wenn man fettfrei ernährten Ratten 10 mg eines reinen Äthyllinoleats täglich verabreicht und sie dann einer Röntgenbestrahlung von 300 r aussetzt, so findet man, dass diese Tiere wesentlich länger leben als die unbehandelten Kontrolltiere. Den behandelten Tieren wurden 25 % höhere Röntgendosen verabreicht als den Kontrolltieren.

CHENG und RYAN (13) fanden 1954, dass die optimale tägliche Schutzdosis des Linoleats bei männlichen Ratten die Menge von 100 mg überschreitet. Die Schutzwirkung des Linoleats bei der Verhütung oder Herabsetzung des Strahlenschadens tritt unabhängig von den unterschiedlichen Dosierungen und variierenden Frequenzen der Röntgenstrahlen auf (CHENG, ALFIN-SLATER, DEUEL, 11).

Seit 1957 wendet GREGL (27) teils therapeutisch, teils prophylaktisch das Präparat Essentiale 303 bei Bestrahlungspatienten an. Er gibt an, dass nach Applikation von Essentiale, die Häufigkeit des subakuten Strahlensyndroms insbesondere nach Bestrahlung des Abdomens, von 30 % auf 5 % gesenkt werden konnte. Bereits bei Beginn der Bestrahlung wurde die zusätzliche Behandlung mit Essentiale 303 eingeleitet und 6 bis 8 Wochen nach Beendigung der Strahlenbehandlung fortgesetzt. Eine Dosis von 3 Kapseln täglich hatte sich am besten bewährt. Das Medikament wurde gut vertragen.

Der Ausfall des Bromthaleintestes bei 30 Patienten, die mit essentiellen Phospholipiden behandelt wurden und bei 30 Patienten, die nur bestrahlt wurden, zeigte insofern einen Unterschied, als bei nur bestrahlten Patienten vom 34. Tag ab eine steigende pathologische Tendenz festzustellen war. Die übrigen Serumlabilitätsproben (Weltmann, Takata-Ara) zeigten dagegen keinen Unterschied.

Ausserdem berichtet der gleiche Verfasser über eine Versuchsserie an Ratten, die mit 4 mg Essentiale 303 gleichzeitig mit der Bestrahlung (400 r) behandelt wurden, und eine Überlebensrate von etwa 20 % aufwiesen.

F. DIE LEBERFUNKTION BEI TEILKÖRPERBESTRAHLTEN PATIENTEN UNTER ESSENTIALE 303

Die Untersuchungen wurden an 44 teilkörperbestrahlten Carcinompatienten durchgeführt. Es wurden die gleichen Leberfunktionsproben und Serumlabilitätsproben wie bei der einfachen Prüfung der Leberfunktion bei teilkörperbestrahlten Carcinompatienten die mit Essentiale 303 behandelt wurden, die Malatdehydrogenase, die Serumglutamatspyruvattransaminase und die Sorbitdehydrogenase bestimmt.

Die Patienten erhielten jeweils vom Beginn der Bestrahlung an täglich eine Ampulle Essentiale 303 intravenös gespritzt. Nach Beendigung der Strahlenbehandlung wurde die Therapie abgebrochen. Die Patienten vertrugen die Injektionen ohne Nebenwirkungen.

STATISTISCHE AUSWERTUNG

I. THORAX-TEILKÖRPERBESTRAHLUNG

Bei 25 Strahlenpatienten wurde nach oben angeführten Methoden die Leberfunktion geprüft. Die mittlere injizierte Menge an Essentiale 303 betrug 38,4 Ampullen. In 36 % der Fälle blieb der BST Test unverändert. 20 % zeigten eine pathologische Veränderung um 8,37 % bei normalem Ausgangswert. Bei 20 % der Carcinompatienten trat eine Verbesserung des pathologischen BST um 4,14 % ein, während bei 24 % eine Verschlechterung um 11,72 % auftrat.

Die Gammaglobuline lagen vor und nach der Strahlentherapie um 22,17 %, die Albuminwerte zwischen 49,7 und 49,0%. Die Bilirubinwerte waren mit 0,36 mg% nicht erhöht, nur bei Verschlechterung des pathologischen BST stieg er auf 0,9 mg% an; die Werte des Weltmannbandes waren in diesem Fall nach links zum 3. Röhrchen verschoben. Sonst lagen die Werte zwischen 4. und 5. Röhrchen.

Die Takata-Ara-Reaktion blieb in 80 % der Fälle unverändert, bei 12 % wurde

der Takata nach der Bestrahlung negativ, bei 8 % positiv (siehe Tabelle, Seite 39).

II. HALS-KOPF-TEILKÖRPERBESTRAHLUNG

9 bestrahlte Carcinompatienten wurden untersucht, die durchschnittliche Strahlenmenge betrug am Herd 6000 r, die mittlere Essentiale 303-Menge betrug während der Bestrahlung 47,1 Ampullen.

66,6 % der Carcinompatienten wiesen einen unveränderten BST Test auf. Bei 22,3 % verschlechterte er sich um + 4,09 % bei normalem Ausgangswert, bei 11,1 % der Patienten um 3,3 % bei pathologischem Ausgangswert. Die Gammaglobuline wiesen schwankende Werte zwischen 24,4 und 24,9 % auf. Die Albumine zeigten entsprechend erniedrigte Werte mit 46,2 % vor und 42,4 % nach der Strahlenbehandlung. Der Bilirubinwert betrug im Mittel 0,33 mg%.

Das Weltmannband lag mit Werten zwischen 4. und 5. Röhren im Bereich der Norm. In allen Fällen liegt die Takata-Reaktion völlig unverändert (siehe Tabelle, Seite 40).

III. ABDOMEN-TEILKÖRPERBESTRAHLUNG

10 Carcinompatienten erhielten eine mittlere Strahlendosis von 8350 r und eine Essentiale-303-Menge von 45,2 Ampullen.

20 % des Patientengutes behielten nach der Bestrahlung unveränderte, normale BST Werte. Bei 40 % trat eine Verschlechterung um 9,99 % des normalen BST Ausgangswertes ein. 40 % dagegen zeigten eine Besserung um 7,9 % bei pathologischem BST Ausgangswert. Die Gammaglobulinwerte waren zwischen 17,5 und 19,5 %, die Albuminwerte zwischen 50,9 und 52,4 %.

Die Bilirubinwerte schwankten zwischen 0,41 und 0,52 mg%. Das Weltmannband wies Werte zwischen dem 4. und 5. Röhren auf. In 50 % der Fälle blieb die Takata-Ara-Reaktion negativ, bei 40 % wurde ein positiver Takata im Laufe der Strahlenbehandlung negativ, 10 % dagegen zeigte einen positiven Anstieg der Takata nach der Strahlenbehandlung (siehe Tabelle, Seite 41).

TABELLE V

Art des Testes	vor der Behandlung				nach der Behandlung				Diff. Ende (x_2) - Anfang (x_1)			
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4
BST	3,0	4,7	8,2	13,2	3,4	13,0	4,0	24,9	+0,41	+8,37	-4,11	+11,7
Gammaglobuline	24,2	19,2	13,2	26,1	19,0	24,9	18,8	26,0	-5,2	+5,7	-0,4	-0,1
Albumine	51,7	51,1	51,1	45,2	55,2	45,4	50,6	45,1	+3,45	-5,7	-0,5	-0,1
Bilirubin	0,38	0,32	0,34	0,43	0,32	0,51	0,49	0,9	-0,06	+0,19	+0,15	0,53
Weltmann Röhrchen	5,5	5,4	3,6	6,0	4,8	4,55	4,8	3	-0,6	-0,85	+1,2	-3

Patientengruppe 1 = Normale Leberfunktion ändert sich nicht (1 Pat.)

2 = Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (5 Pat.)

3 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (5 Pat.)

4 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird verschlechtert (6 Pat.)

x_2 = Werte nach Abschluss der Bestrahlung

x_1 = Werte vor der Bestrahlung

TABELLE VI

Art des Testes	vor der Bestrahlung				nach der Bestrahlung				Diff. Ende (x_2) - Anfang (x_1)	
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 1	Pat. 2
BST	3,6	5,2	8,7	7,4	2,9	9,3	8,5	10,7	-0,7	+4,0
Gammaglobuline	24,0	25,5	19,4	28,8	19,5	26,1	23,0	31	-4,5	+2,6
Albumine	51,7	45,7	50,2	37,3	54,8	44,2	39,5	39,5	+3,1	-1,5
Bilirubin	0,39	0,46	0,3	0,18	0,25	0,3	0,46	0,24	-0,1	+0,1
Weltmann Röhren	5	5,5	4	4	4,6	6	6	3	-0,4	+0,5
										+2
										-1

Patientengruppe 1

= Normale Leberfunktion ändert sich nicht (5 Pat.)

2

= Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (2 Pat.)

3

= Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (1 Pat.)

4

= Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird verschlechtert (1 Pat.)

 x_2 = Werte nach Abschluss der Bestrahlung x_1 = Werte vor der Bestrahlung

TABELLE VII

Art des Testes	vor der Bestrahlung			nach der Bestrahlung			Diff. Ende (x ₂) - Anfang (x ₁)		
	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3
BST	2,8	4,9	13,6	2,3	14,9	5,7	-0,46	+9,9	-7,9
Gammaglobuline	18,2	21,7	19,8	19,5	19,3	19,8	+1,3	-2,4	0
Albumine	52,5	53,7	51,1	51,1	54,7	46,9	-1,4	+1,0	-4,2
Bilirubin	0,42	0,38	0,45	0,32	0,92	0,33	-0,1	+0,54	-0,12
Weltmann Röhrechen	5	3,5	5	5	4,5	4,4	0	+1	-0,6

Patientengruppe 1 = Normale Leberfunktion ändert sich nicht (2 Pat.)

2 = Normaler Leberfunktionsausgangswert wird pathologisch (4 Pat.)

3 = Pathologischer Leberfunktionsausgangswert wird gebessert (4 Pat.)

x₂ = Werte nach Abschluss der Bestrahlung

x₁ = Werte vor der Bestrahlung

IV. ERGEBNISSE DER ENZYMATISCHEN TESTE

TABELLE VIII

	vor der Strahlenbehandl.	nach der Strahlenbehandl.	Essentiale 303 Menge	Anzahl der Patienten
MDH	139,0 (WE)	99,9 (WE)	38 Ampullen	12
SGPT	10,35 (WE)	12,13 (WE)	38 Ampullen	12
SDH	0,9 (Gerl.)	0,88 (Gerl.)	38 Ampullen	12

Die Prüfung der MDH, SGPT und SDH Werte bei 12 teilkörperbestrahlten Carcinompatienten die eine durchschnittliche Essentiale 303-Menge von 38 Ampullen während der Bestrahlungszeit erhielten, ergab folgendes:

Die Ausgangswerte vor der Strahlenbehandlung betrugen für die MDH 139,0 (WE), für die SGPT 10,35 (WE), für die SDH 0,9 (Einheiten nach Gerlach). Nach Abschluss der Strahlenbehandlung sank die MDH auf 99,9 (WE), die SDH auf 0,88, die SGPT stieg auf 12,13 (WE) an.

Bei der zusammenfassenden Auswertung der drei Bestrahlungsgruppen ergibt sich folgendes:

Die Gesamtzahl der teilkörperbestrahlten Carcinompatienten, die mit Essentiale 303 behandelt wurden, betrug 44.

36,3 % der Patienten zeigten nach Abschluss der Strahlenbehandlung keine Veränderung der Bromthaleinwerte. Bei 24,9 % der Kranken trat eine Verschlechterung des normalen BST um 7,48 % ein, bei 15,8 % trat eine Verschlechterung um 7,51 % bei pathologischem BST Ausgangswert ein. In 22,8 % der Fälle trat eine Besserung des Bromthaleinwertes um 4,09 % bei pathologischem BST Ausgangswert ein.

Die mittleren Gammaglobulinwerte lagen vor und nach der Strahlentherapie und der Medikation von Essentiale 303 zwischen 22,02 und 21,52 %. Die Abluminwerte zwischen 0,36 und 0,45 mg%. Das Weltmannsche Koagulationsband ergab Werte um 4,5. 74,4 % der Patienten wiesen keine Veränderung der Takata-Ara-Reaktion während der Strahlenbehandlung auf, bei 18,6 % trat eine Besserung des positiven Befundes ein, bei 6,96 % dagegen wurde ein negativer Takata vor der Strahlenbehandlung nach letzterer positiv.

G. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Betrachtet man die Bromthaleinwerte bei den thoraxteilkörperbestrahlten Karzinompatienten, bei denen die Leber einer Streustrahlung ausgesetzt ist, so ergibt sich in 40 % der Fälle eine pathologische Zunahme des BST.

Die abdominalteilkörperbestrahlten Fälle, bei denen die Leber einer direkteren Bestrahlung unterliegt, weisen in 35,4 % eine pathologische BST-Zunahme auf. Die Verschiebungen der Gammaglobuline und Albumine zeigen das typische Verhalten, wie es bei bestrahlten Karzinompatienten auftritt (vgl. BAUER, 5).

Die Werte des Bilirubins, des Weltmannbandes und der Takata-Ara-Reaktion zeigen keine wesentlichen Veränderungen im Sinne einer Leberfunktionsstörung.

Bei den Patienten mit Hals-Kopf-Teilkörperbestrahlung zeigen nur 25 % einen mässigen BST-Anstieg. Die Gammaglobuline und Albumine, sowie das Weltmannband zeigen die Veränderungen, die bei Röntgenbestrahlung auftreten, Serumbilirubin und Takata-Ara waren nicht wesentlich verändert. Ebenso wiesen der SGPT-, MDH- und SDH-Test nach der Bestrahlung von Karzinompatienten bestimmt keine pathologischen Werte auf. Vor allem dem SDH-Test, der streng leberspezifisch ist (GERLACH, 22, 23, 24) kommt bei der Diskussion eine wichtige Rolle zu.

Da die gesamten Leberfunktionsproben, sowie die enzymatischen Teste, insbesondere die SDH, nach Abschluss der Strahlenbehandlung keine pathologischen Veränderungen im Sinne einer Leberfunktionsstörung erkennen lassen, kann die Veränderung des BST nur durch eine Herabsetzung der Leberdurchblutung, nicht durch eine strahlenbedingte Leberzellschädigung erklärt werden.

Die verminderte Leberdurchblutung allein, die durch tumorbedingte, venöse Einflusstauung oder Pfortaderstauung hervorgerufen wird, kann pathologische BST-Werte zur Folge haben (POPPER und SCHAFFNER, 58).

Durch intravenöse Injektion von Essentiale 303 während der Bestrahlung, liess sich keine umfangreiche Beeinflussung der Bromthaleinwerte, wie sie von GREGL (27) bemerkt wurde, bei unserem Krankengut feststellen. Nur bei Patienten, die schon vor Beginn der Bestrahlung eine pathologische Bromthaleinretention aufwiesen, scheint sich durch Essentiale 303 in einem höheren Prozentsatz eine Besserung der Bromthaleinretention erreichen zu lassen, im Vergleich zu den nicht

mit Essentiale 303 behandelten Patienten.

Auch die Elektrophorese, das Serumbilirubin, das Weltmannband, die Takata-Ara-Reaktion, sowie die enzymatischen Tests (MDH, SGPT und SDH) zeigen keine Veränderungen im Sinne einer positiven Einwirkung von Essentiale 303 auf die Leberfunktion.

H. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wurde in einem geschichtlichen Rückblick die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den gesamten Organismus, mit besonderer Berücksichtigung der Leber, untersucht. Es wurde dabei auch auf das Wesen des subakuten Strahlensyndroms eingegangen.

Anschliessend wurden die Veränderungen des elektrophoretischen Bildes, der Serumlabilitätsproben und der enzymatischen Teste Malatdehydrogenase (MDH), Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT) und Sorbitdehydrogenase (SDH), bei bestrahlten Carcinompatienten beschrieben.

Anhand eigener Untersuchungen von 53 teilkörperbestrahlten Carcinompatienten, bei denen vor der Bestrahlung und nach Abschluss der Strahlenbehandlung der Bromthaleintest, die Elektrophorese, das Serumbilirubin, das Weltmannsche Koagulationsband und die Takata-Ara-Reaktion untersucht wurden, sowie durch Untersuchung der MDH, SGPT und SDH bei weiteren 10 Patienten, die zum Teil mit Röntgenstrahlen und zum Teil mit einem Cytostatikum (Bayer 3231) behandelt wurden, fand sich keine Veränderung der Leberfunktion im Sinne einer Leberzellschädigung.

Die auftretenden pathologischen Veränderungen des Bromthaleintestes während einer Strahlenbehandlung, wurden auf die Herabsetzung der Leberdurchblutung, nicht aber auf eine strahlenbedingte Leberzellschädigung zurückgeführt.

Anschliessend wurde die Therapie des subakuten Strahlensyndroms beschrieben. Es wurde dann die Möglichkeit eines Leberschutzes durch Essentiale 303 untersucht. 44 teilkörperbestrahlten Carcinompatienten wurde das Präparat täglich injiziert. Es liess sich dabei keine eindeutige Wirkung von Essentiale 303, im Sinne einer Besserung der Leberfunktion teilkörperbestrahlter Carcinompatienten, feststellen.

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. Airò, R., G. Gianelli, D. Ebbli und U. Grandini
Phosphorlipide in der Behandlung von Leberleiden,
Medizin Heute, I., 1961, 16.
2. Amelung D. u. H. D. Horn
Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum bei Herzinfarkt,
Dtsch. Med. Wschr. 1956, 1701
3. Aubertin, M. u. Beaujard I.
zit. n. Lüdin, M. Leberveränderungen nach Röntgenbestrahlung,
Strahlentherapie 1925, 138.
4. Bacqu, Z. M. u. P. Alexander
Grundlagen der Strahlenbiologie,
Stuttgart, Thieme-Verlag 1958, 341.
5. Bauer, R., H. Ott u. S. Piller
Ergebnisse elektrophoretischer Serienuntersuchungen am Serum-
eiweißbild bestrahlter Krebskranker,
Strahlentherapie 94, 1954, 12.
6. Biochemica Böhringer,
MDH, SDH, SGPT-Test
7. Bollinger, A. u. K. Inglis
zit. n. Gregl, H., Strahlenforschung und Strahlenbehandlung II,
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960.
8. Burgheim, F.
zit. n. Hüffer E. B. Zur symptomatischen Behandlung der Ka-
tererscheinungen nach Röntgentiefenbestrahlung,
Strahlentherapie 42, 1931, 181.
9. Case, I. D. u. A. S. Warthin
The occurrence of hepatic lesions in patients, treated by inten-
sive deep röntgen irradiation,
Amer. I. Rontg. 12, 1924, 27.

10. Czepa, A. u. F. Högl
Wirkung der Röntgenstrahlen auf die menschliche Leber,
M.Klin. 1922, 1063.
11. Cheng, A.L.S., R.W. Alfin-Slater a. H. Deuel
The effect of Fat-level of the diet on general nutrition
J.Nutr. 54, 1954, 201.
12. Cheng, A.L.S., G.D. Kryder, L. Bergquist a. H.I. Deuel
Fat-protection in radiation injury,
J.Nutr. 48, 1952, 161.
13. Cheng, A.L.S., M. Ryan, R.B. Alfin-Slater a. H.I. Deuel
The effect of Fat-level of the diet on general nutrition,
J.Nutr. 52, 1954, 637.
14. Cornatzer, W.E., O. Engelstadt u. I.P. Davison
zit. n. Scherer, E., Cytologische und karyometrische Unter-
suchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwen-
dung von Total- und Teilbestrahlung.
Strahlentherapie 100, 1956, 86.
15. Decker, A.B., D.L. Fillerup a. I.F. Mead
Chronic essential fatty acid deficiency in mice,
J.Nutr. 41, 1950, 507
16. Deuel, J.H., I. Amber, L.S. Cheng, G.D. Kryder a. A.M.E. Bingemann
Science 117, 1953, 255.
17. Eikermann, H.
Sonderstellung und Therapie der Arteriosclerose im arterioscle-
rotischen Krankheitsgeschehen,
Fortschritte der Medizin 74, 1956, 381.
18. Ellinger, F. Zellpermeabilität und Strahlenwirkung,
Strahlentherapie 58, 1937, 462.
19. Ellinger, F. zit. n. Scherer, E., Cytologische und karyometrische Unter-
suchungen zur Strahleneinwirkung auf Leber und Milz bei An-
wendung von Total- und Teilbestrahlung,
Strahlentherapie 100, 1956, 86.
20. Frey, E. Der Bromsulphaleintest und seine Bedeutung als Leberfunktions-
probe,
Dtsch. Med. Wschr. 78, 1953, 1622.

21. Gaus, C.I. u. H.Lembcke
Röntgentiefentherapie , ihre theoretischen Grundlagen, ihre
praktische Anwendung und ihre klinischen Erfolge,
Strahlentherapie 1, 1912.
22. Gerlach, U.Pathologischer Übertritt von Sorbitdehydrogenase ins Blut bei
Leberkrankheiten,
Klin.Wschr.35, 1957, 1144.
23. Gerlach, U.Vergleich der Enzymaktivitäten von Blutserum und Erguss,
Klin.Wschr.37, 1959, 595.
24. Gerlach, U.Zur klinischen Bedeutung der Aktivitätsmessung von Sorbitde-
hydrogenase im menschlichen Blutserum,
Klin.Wschr.37, 1959, 93.
25. Gerlach, U. u. E.Schürmeyer
Enzymaktivität im Gewebe bei experimentellen Nierenschädi-
gungen,
Z.Ges.Exp.Med.132, 1960, 413.
26. Glauner, R. zit. n. Weichert, U., Die Behandlung des sog. Strahlenka-
ters mit Desoxykorticosteron,
Strahlentherapie 71, 1942, 127.
27. Gregl, A. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung 2.,
Urban und Schwarzenberg, Berlin-München, 1960.
28. Greenberg, S.M. a. H.I.Deuel
The protectiv effect of high Fat-diets on immature rats fed
thyroid.
J.Nutr.42, 1950, 179.
29. Hall, C.C. a. G.A.Whipple
Röntgen ray intoxication,
Amer.J.M.Sc.157, 1919, 453.
30. Hauss, W.A. u. S.Ritter
Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebs-
krankheiten in Nordrhein-Westfalen
3, 1959, 8.
31. Heilmeyer, L.
Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie,
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, 1955, 486.

32. Heilmeyer, L.
Lehrbuch der inneren Medizin,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955.
33. Heinke, H. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf innere Organe,
Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie,
1904, 21.
34. Hess, B. u. E. Gehm
Über die Milchsäuredehydrogenase im menschlichen Serum,
Klin. Wschr. 31, 155/91.
35. Hill, I. H. u. Mitarbeiter
zit. n. Hauss, W. H., u. S. Ritter, Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen, 3, 1959, 8.
36. Hirsch, H. Zum Problem des Strahlenkaters,
Strahlentherapie 1922, 679,
37. Hoff, F. zit. n. Scherer E., Cytologische und karyometrische Untersuchungen über die Strahlenwirkung auf Leber und Milz.
Strahlentherapie 100, 1956, 211.
38. Horn, H. D. u. D. Amelung
Die Bedeutung von Transaminasen und Milchsäuredehydrogenase im Serum bei Lebererkrankungen,
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1957, 619.
39. Hüffer, E. B.
Zur symptomatischen Behandlung der Katererscheinungen nach Röntgentiefenbestrahlung,
Strahlentherapie, 42, 1931, 1961.
40. Jacobson, L. O., E. K. Marks, E. O. Gaston, M. Robson a. R. E. Zirkle
zit. n. Gregl, A., Strahlenforschung und Strahlenbehandlung II,
Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1960.
41. Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie,
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961, 180.
42. Kautsch, E. Leberschäden bei chronisch unterschwelliger Hypoxie,
Therapeutische Umschau IV, 1961, 420.
43. Kautsch, E. Akute Leberkrankheiten,
Die Therapiewoche 11/1961, 420.

44. Kärcher, K.H.
Enzymatische und histochemische Veränderungen nach Einwirkung ionisierender Strahlen.
Strahlentherapie 119, 1962, 23.
45. Koch, R. u. A.Bohländer
Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Leberstoffwechsels durch Vitamine nach Röntgenschädigung.
Strahlentherapie 85, 1951, 331, 46.
46. Kolotny, A. zit. n. Gregl, A., Strahlenforschung und Strahlenbehandlung I
Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1960.
47. Krinsky, B. Ein klinischer Beitrag zur Pathologie der gynäkologischen Röntgenbehandlung,
Strahlentherapie I, 1912, 477.
48. Küchmeister, H.
zit. n. Airò, R., Phosphorlipide in der Behandlung von Leberleiden,
Medizin Heute I, 1961, 10.
49. Lachner, I. Bluteiweißveränderungen bei Trägern maligner Tumoren,
Strahlentherapie 90, 1953.

Die Behandlung der Strahlenirridation mit "Röksan",
Strahlentherapie 89, 1953.
50. Langendorff, H., R. Koch u. U. Hagen
Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz,
Strahlentherapie 95, 1955, 238; und 535, Strahlentherapie
97, 1955, 218; 98; 1955, 245; 99, 1956, 121; 375 und
567; 100, 1956, 137; 101, 1956, 536; 102, 1957, 51;
58, 291 und 298; 104, 1957, 338; 106, 1958, 451; 107,
1958, 574, 567, 121; 108, 1959, 57 und 251; 110, 1959, 34
51. Lorenz, W. Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes, Karlsruhe
1957, 154.
52. Lork, E. Zur Frage der Entstehung des Röntgenkaters,
Strahlentherapie 22, 1926, 194.
53. Lüdin, M. Leberveränderungen nach Röntgenbestrahlung,
Strahlentherapie 19, 1925, 138.

54. Lührs, W. u. E. Negelein
Über das Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Serum
krebskranker Patienten,
Wschr. 1956, 138.
55. McGath, R. zit. n. McDonald Dean, A., practical and clinical test for
liver reserve,
Surg.Gyn.Ost.69, 1939, 71.
56. Maisin, J. u. Mitarbeiter
zit. n. Gregl, A., Strahlenforschung und Strahlenbehandlung II,
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin.
57. Maurer, H.J.
Über die Wirkung ionisierender Strahlen
Klin.Wschr.32, 1954, 37.
58. Popper, H. u. F. Schaffner
Die Leber, Struktur und Funktion,
Verlag Thieme, Stuttgart, 1961, S.404, 423.
59. Rajewski, B.
Strahlendosis und Strahlenwirkung,
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954.
60. Rieder, W. Vermeidung der Allgemeinerscheinungen nach Röntgentiefenbe-
strahlung,
Strahlentherapie 12, 1921, 573.
61. Rosenthal, S.M.
The phenoltetrachlorophthaleintest for hepatic function,
J.of the Am.M.Ass.83, 1924, 1049.
62. Rosenthal, S.M. a. E.C. White
Clinical application of the bromsulphaleintest for hepatic func-
tion
J.Amer.M.Ass.84, 1925, 1112.
63. Scherer, E. Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlen-
wirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teil-
bestrahlung,
Strahlentherapie 100, 1956, 86.

64. Scherer, E. u. I. Sucher
Über das Verhalten des Kälteagglutinititers und der Serumglobuline unter der Einwirkung von Röntgenstrahlen,
Strahlentherapie 89, 1953.
65. Schettler, G.
zit. n. Airð, R., Phospholipide in der Behandlung von Leberleiden,
Medizin Heute, I, 1961, 16.
66. Schmidt, E., F.W. Schmidt u. F. Wilthirt
Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im menschlichen Serum und in Leberpunktaten bei Leberkrankheiten,
Klin. Wschr. 1958, 280.
67. Setälä K. u. P. Ermala
zit. n. Scherer, E., Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teilbestrahlung,
Strahlentherapie 100, 1956, 86.
68. Simons, A. Über den Röntgenkater und seine therapeutische Beeinflussung,
Strahlentherapie 40, 123, 106.
69. Sponheimer, K.
Vitaminbehandlung von Strahlenschäden,
Dtsch. Med. Wschr. 1938, 1446.
70. Strauss, O. zit. n. Hirsch, Zum Problem des Röntgenkaters,
Strahlentherapie, 14, 1922, 679.
71. Thiess, A. Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe,
Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 14, 1905, 695.
72. Warren, S.L. a. G.H. Whipple
Röntgen-ray, intoxication,
I. Exp. M. 35, 1922, 187.
73. Warren, S.L. a. N.B. Friedmann
zit. n. Gregl, A., Strahlenforschung und Strahlenbehandlung II
Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin-München, 1960.

74. Weichert, U.
Die Behandlung des sog. Strahlenkaters mit Desoxykorticosteron,
Strahlentherapie 71, 1942, 127.
75. Weise, H. Die Untersuchungsmethoden des Bluteiweissbildes und ihre Bewertung für Klinik und Praxis,
Med.Klin.21, 1960, 924.
76. Wehel, E. Röntgenschäden mit und ohne Beteiligung der Haut,
Strahlentherapie 12, 1921, 585.
77. Williams-Ashmann H.G. a. I.Banks
I.Banks The ketose reductase of rat liver and accessory sexual-organs
Arch.Biochem. N.Y., 50, 1954, 513.
78. Wilson, M.E. a. R.E.Stowell
zit. n. Scherer, E., Cytologische und karyometrische Untersuchungen zur Strahlenwirkung auf Leber und Milz bei Anwendung von Total- und Teilbestrahlung,
Strahlentherapie 100, 1956, 86.
79. Wüst, H. u. H.Schön
Untersuchungen über die Bedeutung der Sorbithydrogenase im Serum für die Leberdiagnostik,
Klin.Wschr.6, 1961, 280.
80. Wroblewski, F. u. Mitarbeiter
Serum-glutamicpyruvictransaminase in hepatic disease:
a preliminary report,
Ann.Int.Med.45, 1956.
81. Wroblewski, F. a. I.S.Due
Serum glutamic-pyruvictransaminase. Cardiac and hepatic,
disease,
Proc.Soc.Exp.Biol. N.Y., 91, 1956, 569.
82. Wuhrmann, E. u. Ch.Wunderley
Die Bluteiweisskörper des Menschen,
Verlag Benno Schwabe, Basel, Stuttgart, 1957, S.171, 175,
176, 244, 245, 273, 274, 294.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 9. November 1934 als Sohn des Lungenfacharztes Dr. med. Michael Faul und seiner Ehefrau Luise Faul, geb. Jost in München geboren. Bis 1942 besuchte ich die Volksschule in München. Nach der Evakuierung wurde der Volksschulbesuch in Otterfing, Chieming und Kiefersfelden fortgesetzt. Von 1945 bis 1953 war ich Schüler des Alten Realgymnasiums in München, wo ich die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1953 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1956 bestand ich dort das Physikum.

Die klinischen Semester studierte ich bis auf das Sommersemester 1958, das ich an der Universität Freiburg belegte in München, wo ich 1959 das ärztliche Staatsexamen bestand.

Vom 1.10.1959 bis 31.10.1960 war ich dann Medizinalassistent am Institut und Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München. Ich musste dann meine Medizinalassistentenzeit aus familiären Gründen unterbrechen. Vom 14. Juli bis 14. September 1962 war ich Medizinalassistent in der Kinderklinik Berg. Vom 15. September 1962 bis 15. Januar 1963 leistete ich dann einen Teil meiner internen Zeit in der Klinik Lindenhaus, Berlin-Dahlem unter Leitung von Professor Brugsch ab. Vom 1. Februar 1963 bis 1. Juni 1963 war ich Medizinalassistent an der chirurgischen Universitätsklinik München.

Am 1. August 1963 trat ich eine Medizinalassistentenstelle im Krankenhaus Holzkirchen, an, wo ich meine gynäkologische Zeit absolvierte. Seit dem 1. Dezember 1963 bin ich jetzt Assistenzarzt im Krankenhaus Holzkirchen.

